

ATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-200907

(43)Date of publication of application : 05.09.1986

(51)Int.Cl.

A61K 9/02
// A61K 31/405

(21)Application number : 60-043186

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 04.03.1985

(72)Inventor : TAKASHIMA YOUJI
KAWAMATA ICHIRO
KIMURA MICHIKO
MURAYAMA HIROSHI

(54) SUPPOSITORY

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a suppository having high safety, by dispersing crystalline indomethacin in a base composed mainly of polyethylene glycol and containing water, glycerol, a solid oil component and a surfactant.

CONSTITUTION: The objective suppository is produced by dispersing crystalline indomethacin in a base composed mainly of polyethylene glycol and containing 1W7wt% water, 6W10% glycerol, 0.4W5% solid oil component, and 1.2W15% surfactant. Indomethacin can be maintained in the base of the suppository extremely stably without causing the lowering of the drug action for a long period. The polyethylene glycol is preferably the one having a number-average molecular weight of 1,000W6,000. The solid oil component is an oil or fat (especially hardened castor oil), was (especially beeswax), a higher alcohol (especially stearyl alcohol), a higher fatty acid (especially lauric acid), etc., and the surfactant is preferably a nonionic surfactant having an HLB of 10W20.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-200907

⑬ Int.Cl.⁴A 61 K 9/02
// A 61 K 31/405

識別記号

厅内整理番号

6742-4C

7330-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)9月5日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 坐剤

⑯ 特 頼 昭60-43186

⑰ 出 頼 昭60(1985)3月4日

⑮ 発明者	高島 雅治	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑯ 発明者	川又 一郎	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑰ 発明者	木村 美智子	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発明者	村山 普	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑲ 出願人	大正製薬株式会社	東京都豊島区高田3丁目24番1号	
⑳ 代理人	弁理士 福村 直樹		

明細書

1. 発明の名称

坐剤

2. 特許請求の範囲

- (1) ポリエチレングリコールを主成分とする基剤中に結晶状のインドメタシンを分散してなることを特徴とする坐剤。
- (2) ポリエチレングリコールを主成分とする前記基剤が、水、グリセリン、固体の油成分および界面活性剤を含む前記特許請求の範囲第1項に記載の坐剤。
- (3) ポリエチレングリコールを主成分とする前記基剤は、水を1~7重量%、グリセリンを6~10重量%、固体の油成分を0.4~5重量%、界面活性剤を1.2~1.5重量%の割合で含む前記特許請求の範囲第2項に記載の坐剤。
- (4) 前記固体の油成分が、油脂、ロウ、高級アルコール、および高級脂肪酸よりなる群から選択されるいすれか一種または二種以上の混合物である前記特許請求の範囲第2項および第3項のい

すれかに記載の坐剤。

(5) 前記界面活性剤が、非イオン型界面活性剤であって、HLBが10~20である前記特許請求の範囲第2項乃至第4項のいすれかに記載の坐剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

この発明はインドメタシンを安定に含有する坐剤に関するもの。

【従来の技術およびその問題点】

インドメタシンは、水に難溶性の薬物であるが、たとえば分子量200~20,000のポリエチレングリコールによく溶解する。そこで、従来から、ポリエチレングリコールを単独で、あるいはこれを併用する基剤中にインドメタシンを配合してなる坐剤が、一定の形態に成型されて製剤化されている。なお、従来のこの種の坐剤は、インドメタシンがポリエチレングリコールとで固溶体を形成しているので、インドメタシンの溶解時の色すなわち黄色を呈している。

しかしながら、従来の坐剤中のインドメタシンは、吸光度法による定量方法では安定であるとされていたが、高速液体クロマトグラフィーによる定量方法によると、不安定であり、時間の経過と共に含有量が減少することが判明した。坐剤中にインドメタシンを安定に保持することは、この種の薬剤の基本的な要件である。

この発明は前記事情に基づいてなされたものである。すなわち、この発明の目的は、基剤中にインドメタシンを安定して保持することのできる坐剤を提供することにある。

【前記問題点を解決するための手段】

前記目的を達成するためにこの発明者らはまず、基剤中のインドメタシンが不安定であるのは、理由は必ずしも明確ではないが、インドメタシンと基剤中のポリエチレングリコールとが固体を形成していることによるのではないかと推定し、さらに検討を重ねた結果この発明に到達した。

すなわち、この発明の概要は、ポリエチレング

リセリンとしては、特に制限がない。

前記固体の油成分としては、常温で固体状態であると共に、油脂、ロウ、高級アルコール、および高級脂肪酸よりなる群から選択される一種または二種以上の混合物を好適に使用することができる。

前記油脂としては、たとえば、カカオ脂、モクロウ、バーム油等の植物油や、魚油、ゲイ油、その外の動物性あるいは植物性脂肪油に水素を添加して得た硬化油等を好適に使用することができ、特に硬化ヒマシ油が好ましい。

前記ロウとしては、ミツロウ、ゲイロウ、羊脂ロウ等の動物ロウ、カルナウバロウ、カンデリラロウ、ベイベリーロウ等の植物ロウ、モンタンロウ等の鉱物ロウ等を好適に使用することができ、これらの中でも特にミツロウが好ましい。

前記高級アルコールとしては、テウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレインアルコール、ラノリンアルコール等の天然アルコール、2-ヘキシルデカノール、イ

リコールを主成分とする基剤中に結晶状のインドメタシンを分散してなることを特徴とする坐剤である。

インドメタシンを基剤中に結晶状で分散するためには、基剤が、ポリエチレングリコールを主成分とし、水、グリセリン、固体の油成分および界面活性剤を有することが好ましい。

前記ポリエチレングリコールとしては、数平均分子量が200~6,000のものを使用することができ、特に数平均分子量が1,000~6,000のものが好ましい。このように好適に使用するポリエチレングリコールとしては、たとえばマクロゴール1,000、マクロゴール1,500、マクロゴール1,540、マクロゴール2,000、マクロゴール6,000、マクロゴール8,000が挙げられ、これらの一種を単独で使用することもできるし、また、これらの二種以上を混合して使用しても良い。

基剤中に配合する水は、精製水であるのが好ましい。

ソステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール等の合成アルコールが挙げられ、特にステアリルアルコールが好ましい。

前記高級脂肪酸としては、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等の天然脂肪酸、イソステアリン酸等の合成脂肪酸等が挙げられ、これらの中でも、前記天然脂肪酸が好適であり、特に、ラウリン酸が好ましい。

前記界面活性剤としては、HLBが10以上、好ましくは10~20である非イオン性界面活性剤を好適に使用することができる。と言うのは、HLB 10~20の前記界面活性剤は坐剤が直腸液により崩壊し直腸液に分散するのを促進するからである。このような界面活性剤として、たとえば、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレートのようなポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリルモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチ

レンソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンモノステアレートのようなポリオキシエチレン脂肪酸エステル、多価アルコールエステル、ポリオキシエチレンセチルエーテルのようなポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油のような硬化ヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体等を好適に使用することができ、これらの中でも、特に、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体等が好ましい。

これらは、商業的に入手可能であり、たとえば、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレートは「ニッコールTS10」【日光ケミカルズ（株）社製】として、ポリオキシエチレンモノステアレートは「ニッコールMYS40」【日光ケミカルズ（株）社製】として、ポリオキシエチ

によって、坐剤を直腸液で崩壊させ、坐剤中の成分を直腸液に分散させ易くするために、前記界面活性剤を配合するのである。したがって、この発明では、結晶状態でのインドメタシンの分散性が良好となる。成型性、崩壊性および分散性の良好な坐剤とするためには、成分の配合量として、ポリエチレングリコールを主成分とし、水を1～7重量%、好ましくは1～5重量%、グリセリンを8～10重量%、好ましくは8～8重量%、固体の油成分を0.4～5重量%、好ましくは0.4～2重量%、界面活性剤を1.2～1.6重量%、好ましくは2～5重量%とするのが良い。

水の配合割合が1重量%よりも少なく、またグリセリンの配合割合が8重量%よりも少ないと、インドメタシンがポリエチレングリコール中に溶解し、インドメタシンの結晶化が困難となることがある。また水の配合割合が7重量%を越え、またグリセリンの配合割合が10重量%を越えると、固体の油成分および界面活性剤を配合しても、坐剤の形状を維持することができなくなるこ

レンセチルエーテルは「ニッコールBC30T-X」【日光ケミカルズ（株）社製】として、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油は「ニッコールHC060」【日光ケミカルズ（株）社製】として、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体は「ブルロニックF68」【旭電化工業（株）社製】として、商業的に入手することができる。

ポリエチレングリコール中に前記水およびグリセリンを配合するのは、ポリエチレングリコールに対するインドメタシンの溶解度が低下し、インドメタシンを結晶状態で基剤中に分散させるためである。もっとも、単にポリエチレングリコールに水およびグリセリンを多量に混合すると、ポリエチレングリコールに対するインドメタシンの溶解度が低下して析出してくれるが、坐剤としての形状を保持することができなくなる。そこで、坐剤の成型性を付与するために固体の油成分を配合する必要が生じる。しかし、固体の油成分が多過ぎると、せっかく成型した坐剤が崩壊し難くなる。

とがある。固体の油成分の配合割合が5重量%を越えると、界面活性剤を配合しても坐剤は崩壊しなかったり、崩壊してもその時間が長くなったりすることがある。固体の油成分の配合割合が0.4重量%を下まわると、坐剤の成型性が不良となることがある。また、界面活性剤の配合割合が1.2重量%よりも少ないと、坐剤の崩壊性が低下することがあり、また、その配合割合が1.6重量%を越えると、坐剤が崩壊し易くなり過ぎることがある。

この発明に係る坐剤は、全量を1500mgとすると、インドメタシンの配合量は25～100mgが適当である。

前記坐剤は、前記各成分およびインドメタシンを通常の方法で混合、成型することにより製造することができるが、たとえば、ポリエチレングリコールと固体の油成分と界面活性剤とを加温下に溶融混合し、この溶融混合物にインドメタシンを添加し、次いでグリセリンと水とを添加混合し、得られる組成物を成型加工するのが好ましい。

【作用】

次に試験例を挙げてこの発明の作用を具体的に説明する。

〔試験例〕

0.5gのグリセリンモノステアレート、59.5gのマクロゴール1,540、85.0gのマクロゴール4,000を70~80℃に加温して溶融混合し、この溶融混合物に5.0gのインドメタシンを加えて溶解した。インドメタシンが完全に溶解したことを確認してから、50~55℃に冷却し、坐薬コンテナーに充填して成型し、坐剤を得た。この坐剤は、インドメタシンがポリエチレングリコールに溶解しているので、黄色半透明であった。この坐剤を対照体とした。

一方、0.8gの硬化ヒマシ油と3.0gのステアリン酸ポリオキシル40と1.3gのマクロゴール1,540と120.1gのマクロゴール4,000と6.5gのマクロゴール8,000とを70~80℃に加温下に溶融混合し、この溶融混合物に5.0g

300のステンレス管またはプラスチック管に充填剤としてオクタデシルシリル化した5~10μmのシリカゲルを充填した。

カラム温度：室温~40℃の一定温度

移動相：メタノール/1,000倍に稀めたりン酸混液(70:30)

流量：インドメタシンの保持時間が約8分になるように調整

記録紙速度：毎分2~5mm

(以下、余白)

のインドメタシンを添加混合し、さらに12.0gのグリセリンと1.5gの精製水とを添加混合し、攪拌して見かけ上均一な混合物とした。次いで、この混合物を50~55℃に冷却後、坐薬コンテナーに充填し、さらに冷却して成型し、この発明に係る坐剤を得た。この坐剤は、インドメタシンがポリエチレングリコールに溶解していないので、白色であった。この坐剤を検体とした。

前記対照体と前記検体とを35℃に加温しながら長期間保存し、坐剤中のインドメタシンの含有量を液体クロマトグラフィーにより定量した。その結果を第1表に示した。なお、前記液体クロマトグラフの測定は国立衛生試験所の「インドメタシン坐剤」の定量法【月刊薬事、26(3)、153(1984)】に準拠し、この試験例における測定条件を以下に示した。

〔液体クロマトグラフ法測定条件〕

検出器：紫外光光度計(測定波長254nm)

カラム：内径4.0~8.0mm、長さ100~

第1表

保存期間	保存時に対する残存率(%)	
	検体	対照体
1ヶ月	100.0	89.4
2ヶ月	99.8	88.3
3ヶ月	99.2	88.2
6ヶ月	99.1	80.5
8ヶ月	98.5	77.8

第1表の結果から、ポリエチレングリコール中にインドメタシンを結晶状態で分散してなる坐剤は、インドメタシンが極めて安定であることがわ

かった。

【発明の効果】

この発明によると、ポリエチレングリコールを主成分とする基剤中に極めて安定にインドメタシンを含有する坐剤を提供することができる。したがって、この発明に係る坐剤は、長期間にわたってインドメタシンの含有量の低下がないから、長期間の保存に耐え、薬効の低下のない有用なものとすることができます。

【実施例】

次にこの発明の実施例を示す。なお、この発明はこの実施例に限定されるものではないことは、言うまでもない。

(実施例 1)

1.0g のラウリン酸と 5.0g のニッコール BC 40 TX と 117.0g のマクロゴール 4,000 と 7.0g のマクロゴール 8,000 を 70~80℃ に加温下に溶融混合し、この溶融混合物に 5.0g のインドメタシンを添加混合し、さらに 9.0g の

グリセリンと 8.0g の精製水とを添加混合し、搅拌して見かけ上均一な混合物とした。次いで、この混合物を 50~55℃ に冷却後、坐薬コンテナーに充填し、さらに冷却して成型し、この発明に係る坐剤を得た。この坐剤は、インドメタシンがポリエチレングリコールに溶解していないので、白色であった。

(実施例 2)

2.0g のミツロウと 8.0g のニッコール TS 1 0 と 101.5g のマクロゴール 4,000 と 20.0g のマクロゴール 8,000 を 70~80℃ に加温下に溶融混合し、この溶融混合物に 2.5g のインドメタシンを添加混合し、さらに 10.0g のグリセリンと 8.0g の精製水とを添加混合し、搅拌して見かけ上均一な混合物とした。次いで、この混合物を 50~55℃ に冷却後、坐薬コンテナーに充填し、さらに冷却して成型し、この発明に係る坐剤を得た。この坐剤は、インドメタシンがポリエチレングリコールに溶解していないので、白色であった。

(実施例 3)

0.8g のステアリルアルコールと 12.0g のブルロニック F 88 と 7.0g のマクロゴール 1,540 と 109.2g のマクロゴール 8,000 とを 70~80℃ に加温下に溶融混合し、この溶融混合物に 10.0g のインドメタシンを添加混合し、さらに 9.5g のグリセリンと 1.5g の精製水とを添加混合し、搅拌して見かけ上均一な混合物とした。次いで、この混合物を 50~55℃ に冷却後、坐薬コンテナーに充填し、さらに冷却して成型し、この発明に係る坐剤を得た。この坐剤は、インドメタシンがポリエチレングリコールに溶解していないので、白色であった。

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人

弁理士 福村直樹



平成 3. 8. 7 発行

手続補正書

平成3年 4月11日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和60年特許願第43186号

特許法第17条の2の規定による補正の掲載
平成3.8.7発行
昭和60年特許願第43186号(特開昭
61-200907号, 昭和61年9月5日
発行 公開特許公報 61-2010号掲載)につ
いては特許法第17条の2の規定による補正があつ
たので下記のとおり掲載する。 3(2)

In t. C l.	識別 記号	庁内整理番号
A6IK 9/02		7624-4C
// A6IK 31/405		7475-4C

2. 発明の名称

坐剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都豊島区高田3丁目24番1号

名称 (281) 大正製薬株式会社

代表者 上原 明

4. 代理人

住所 東京都新宿区西新宿七丁目18番20号

日生ビル6階

電話 03-3361-2738

氏名 弁理士(8759)福村直樹



5. 補正命令の日付 なし; 自発

(但し、出願審査請求と同時)

6. 補正の対象 明細書の「特許請求の範囲」の欄

7. 補正の内容

特許請求の範囲を別紙のとおりに補正する。

括されるいづれか一種または二種以上の混合物で
ある前記特許請求の範囲第2項および第3項のい
ずれかに記載の坐剤。

(5) 前記界面活性剤が、非イオン性界面活性剤
であって、HLBが10~20である前記特許請
求の範囲第2項乃至第4項のいづれかに記載の坐
剤。』

特許請求の範囲を下記のとおりに補正する。

記

(1) ポリエチレングリコールを主成分とする
基剤中に結晶状のインドメタシンを分散してなる
ことを特徴とする坐剤。

(2) ポリエチレングリコールを主成分とする
前記基剤が、水、グリセリン、固体の油性分およ
び界面活性剤を含む前記特許請求の範囲第1項に
記載の坐剤。

(3) ポリエチレングリコールを主成分とする
前記基剤は、水を1~7重量%、グリセリンを6
~10重量%、固体の油性分を0.4~5重量%、
界面活性剤を1.2~1.5重量%の割合で含む前記
特許請求の範囲第2項に記載の坐剤。

(4) 前記固体の油性分が、油脂、ロウ、高級
アルコール、および高級脂肪酸よりなる等から選

THIS PAGE BLANK (USPTO)